

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 9 月 18 日 (18.09.2003)

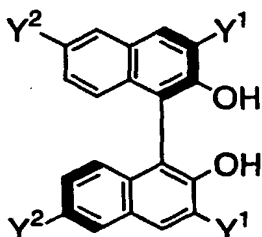
PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/076410 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 231/56 (YAMASHITA, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒113-0024 東京都文京区西片 2-1 6-8 サンパレス 203 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/02862 石谷 暖郎 (ISHITANI, Haruro) [JP/JP]; 〒113-0033 東京都文京区本郷 1-3 0-13 パークヒルズ本郷 402 Tokyo (JP).
- (22) 国際出願日: 2003 年 3 月 11 日 (11.03.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (74) 代理人: 西澤 利夫 (NISHIZAWA, Toshio); 〒150-0042 東京都渋谷区宇田川町 37-10 麻仁ビル 6 階 Tokyo (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: (81) 指定国 (国内): JP, US.
特願2002-66161 2002 年 3 月 11 日 (11.03.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科学技術振興事業団 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION) [JP/JP]; 〒332-0012 埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号 Saitama (JP). (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小林 修 (KOBAYASHI, Shu) [JP/JP]; 〒101-0064 東京都千代田区猿樂町 1-6-6-702 Tokyo (JP). 山下 恭弘
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR ASYMMETRIC INTRAMOLECULAR [3+2] CYCLO- ADDITION OF HYDRAZONES

(54) 発明の名称: ヒドラソンの不斉分子内 [3+2] 環化付加反応方法



(II)

(57) Abstract: Intramolecular [3+2] cycloaddition of a hydrazone derivative can be carried out under mild conditions with high stereoselectivity and in high yield by subjecting a hydrazone derivative to reaction in the presence of an asymmetric catalyst system obtained by mixing a zirconium alkoxide represented by the general formula (I): $Zr(OR)_4$ [wherein R is an optionally substituted hydrocarbon group] with a binaphthol derivative represented by the general formula (II): (II) [wherein Y^1 and Y^2 are each independently hydrogen or halogeno, with the proviso that at least either of Y^1 and Y^2 is halogeno].

[続葉有]

WO 03/076410 A1



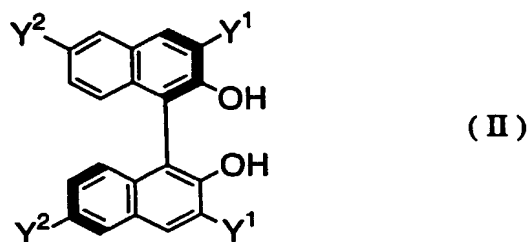
(57) 要約:

次式 (I)



(ただし、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基である)

で表されるジルコニウムアルコキシドと、次式 (II)



(ただし、 Y^1 および Y^2 は各々同一または別異に、水素原子またはハロゲン原子を示し、 Y^1 および Y^2 の少なくとも一方はハロゲン原子を示す。)

で表されるピナフトール誘導体を混合して得られる不斉触媒系の存在下で、ヒドラゾン誘導体を反応させ、穏和な条件下において、高い立体選択性と収率でヒドラゾンの分子内[3+2]環化付加反応を行う。

明 細 書

ヒドラゾンの不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応方法

技術分野

この出願の発明は、ヒドラゾン誘導体の不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、穏和な条件下でヒドラゾン誘導体を簡便かつ高効率に不斉分子内 [3 + 2] 環化する方法に関するものである。

背景技術

自然界においては、タンパク質などをはじめとする多くの物質が光学活性物質であり、その立体構造に応じて特異的な生理活性を発現することが知られている。また、天然物には、窒素原子を含む化合物が多く見られ、中でも五員環骨格中に窒素原子を含むものの多くは分子機能の発現に大きく寄与していると考えられている。

したがって、医薬、農薬、香料等の分野で課題となっている生理活性物質の全合成では、含窒素化合物の立体選択的合成法を確立することが重要であるといえる。

含窒素五員環骨格の構築に有用な方法の一つとして、[3 + 2] 付加環化反応があり、古くから研究がなされてきた。中でもニトロソなどの反応性の高い 1, 3 - 双極子を用いる付加環化反応は広く研究されており、不斉ルイス酸を用いる触媒的不斉反応の例も報告されている。一方、アリールもしくはアシルヒドラゾンの [3 + 2] 付加環化反応については、1970 年に Hesse によりプロトン酸を触媒とするアリールもしくはアシルヒドラゾンとアルケンの付加環化反応が初めて報告された。さらに、1979 年にはこの反応が熱的にも進行することが Griggs らによって報告された。その後、同種の反応がいくつか報告されているが、いずれも強

酸性の条件下、あるいは熱的条件下での反応を要するものであり、ルイス酸を用いた穏和な条件下での反応はこれまで知られていなかった。

一方、この出願の発明者らは、これまでにキラルジルコニウム触媒を用いる不斉 Mannich 型反応、アザ Diels-Alder 反応、不斉 Strecker 反応などの様々な含窒素化合物の触媒的不斉合成反応について報告している。また、最近になって、10 mol%という触媒量のジルコニウムトリフラートを用いることにより穏和な条件下でも高収率、高ジアステレオ選択性でヒドラゾンの分子間 [3 + 2] 環化付加反応が起こることを明らかにし、報告している。

しかし、ヒドラゾンの分子内不斉環化付加反応を穏和な条件下で行う簡便な方法については実現していなかったのが実情である。分子内 [3 + 2] 不斉付加環化反応は、多環を効率的に構築できるだけでなく、生成物の N-N 結合を切断することにより環状の 1, 3-ジアミンへと誘導することができることからその有用性が高いといえる。

この出願の発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであり、従来技術の限界を克服し、通常の緩和な条件下において、高い立体選択性と収率でヒドラゾンの不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応を行う方法を提供することを課題としている。

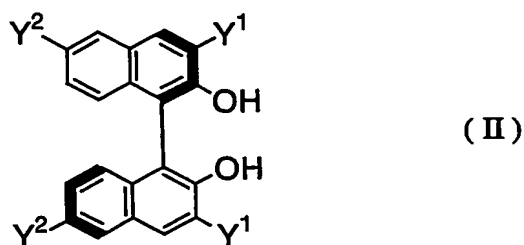
発明の開示

この出願の発明は、以上のとおりの課題を解決するものとして、まず、第 1 には、次式 (I)



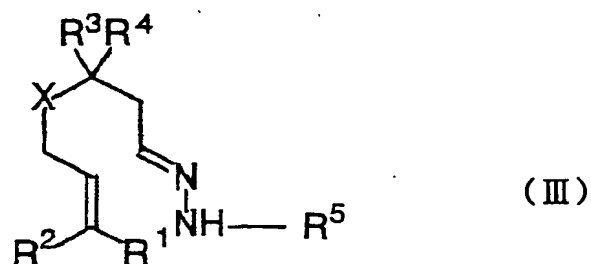
(ただし、R は置換基を有していてもよい炭化水素基である)

で表されるジルコニウムアルコキシドと、次式 (II)



(ただし、 Y^1 および Y^2 は、各々、同一または別異に、水素原子またはハロゲン原子を示し、 Y^1 および Y^2 の少なくとも一方はハロゲン原子を示す。)

で表されるピナフトール誘導体を混合して得られる不斉触媒系の存在下で、次式 (III)

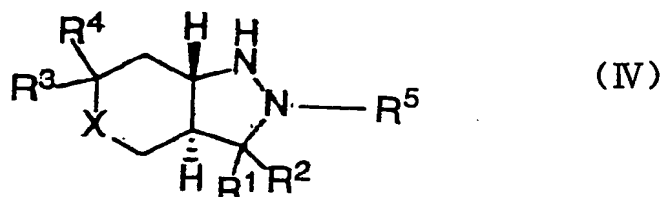


(ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、各々、同一または別異に、水素原子または置換基もしくは異種原子を有していてもよい炭化水素基を示し、 R^1 および R^2 、 R^3 および R^4 は、置換基を有していてもよい炭化水素鎖あるいは異種原子を有する炭化水素鎖により結合して環を形成していてもよく、Xは、置換基または異種原子を有していてもよい炭化水素鎖あるいは異種原子を示す。)

で表されるヒドラゾン誘導体を反応させることを特徴とするヒドラゾンの不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応方法を提供する。

また、この出願の発明は、第2には、一級アルコールの共存下で行う前記の不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応方法を、第3には、一級アルコールが *n*-プロパノールのである不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応方法を提供する。

さらに、この出願の発明は、第4には、次式 (IV)



で表される化合物を合成する不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応方法を提供する。

そして、この出願の発明は、第 5 には、触媒系において使用されるジルコニウムアルコキシドが $Zr(O^tBu)_4$ または $Zr(OPr)_4$ である前記いずれかの不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応方法をも提供する。

発明を実施するための最良の形態

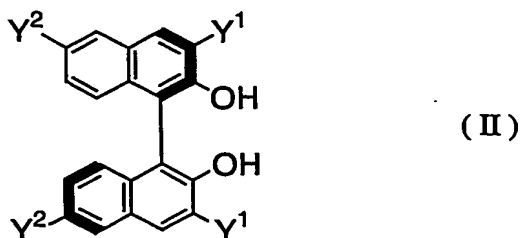
この出願の発明者らは、触媒量のジルコニウムトリフラートを用いることにより室温、有機溶媒中等の穏和な条件下でもヒドラゾンの分子間 [3 + 2] 付加反応が効率的に進行することを見出した。そして、触媒的不斉反応への展開についてさらなる鋭意研究を続けた結果、本願発明に至ったものである。

すなわち、この出願の発明の不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応の方法においては、触媒系として、次式 (I)



(ただし、R は置換基を有していてもよい炭化水素基である)

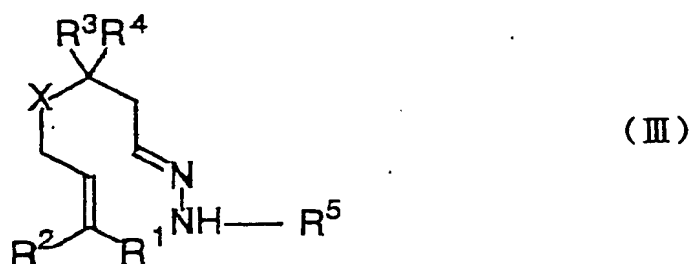
で表されるジルコニウムアルコキシドと、次式 (II)



(ただし、 Y^1 および Y^2 は各々、同一または別異に、水素原子またはハロゲン原子を示し、 Y^1 および Y^2 の少なくとも一方はハロゲン原子を示す。)

で表されるピナフトール誘導体を混合して得られるものを使用することにより、ヒドラゾン誘導体の分子内〔3+2〕環化が立体選択的に起こるのである。

ヒドラゾンには、一般に、 $RR' C=NNH_2$ で表されるケトンヒドラゾンと $RCH=NNH_2$ で表されるアルデヒドヒドラゾンがあるが、この出願の発明の不斉分子内〔3+2〕環化付加反応方法では、ヒドラゾン誘導体はどのようなものであってもよく、 $RR' C=N-NH-R''$ のケトンヒドラゾン誘導体や $RCH=N-NH-R''$ のアルデヒドヒドラゾン誘導体等の各種のものが考慮されてよい。例えば、次式(III)



で表される化合物が好ましく例示される。このとき、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、同一または別異に水素原子、または置換基もしくは異種原子を有していてもよい炭化水素基である。また、 R^1 および R^2 、 R^3 および R^4 は、置換基あるいは異種原子を有していてもよい炭化水素鎖により結合して環を形成していてもよい。そしてXは置換基あるいは異種原子を有していてもよい炭化水素鎖もしくは異種原子である。

前記の R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 としては、ヒドラゾン誘導体の分子内〔3+2〕環化を阻害しないものであればとくに限定されないが、具

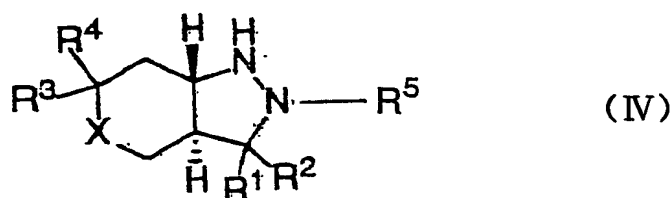
体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*t*-ブチル等のアルキル基やフェニル、ナフチル等の芳香族基、さらには、ハロゲン原子やO、N、Sを含有する置換基を有する炭化水素基が例示される。なかでも、メチル、エチル等の低級アルキル基が好ましく挙げられる。 R^1 および R^2 と R^3 および R^4 が各々環を形成する場合には、例えば、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 OCH_2CH_2O- 、 SCH_2CH_2S- 等が例示される。

Xについては、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 等の形態が例示される。

一方、 R^5 についても、 $R^1 \sim R^4$ と同様のものであってもよいが、なかでもカルボニル基、ニトロ基、スルホン酸基等O、N、S等のヘテロ原子を有する炭化水素基や芳香族基が好ましく例示される。例えば、ヒドラゾン誘導体としては、 R^5 がアシル基のもの、例えば $-CO-Me$ 、 $-CO-Et$ 、 $-CO-Pr$ 、 $-CO-Ph$ 、 $-CO-Ph-NO_2$ 等の化合物が挙げられる。より具体的には、例えば R^5 が4-ニトロ基を有するベンゾイル基や4-ニトロ基を有さないベンゾイル基、4-ニトロ基以外の置換基を有するベンゾイル基を有するものが好ましく例示される。

以上のとおりのこの出願の発明の不斉分子内[3+2]環化付加反応方法では、目的とする含窒素化合物の構造に応じてこれらの置換基を適宜選択すればよい。

この出願の発明の不斉分子内[3+2]環化付加反応方法によれば、たとえば次式(IV)



の光学活性含窒素環状化合物が得られることになる。

このような化合物の合成を可能にするこの出願の発明反応方法では、以上のとおりの触媒系の存在下でヒドラゾン誘導体を反応させればよく、その反応条件は、とくに限定されない。しかし、とくに反応系に一級アルコールが共存する場合には、反応収率や立体選択性が高くなり、好ましい。このとき添加される一級アルコールの種類や量は限定されない。例えば、*n*-プロパノールを前記 (II) のビナフトール誘導体に対して 5 ～ 10 当量添加すればよい。

この出願の発明の不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応では、その他の反応の条件はとくに限定されないが、室温付近の反応温度やジクロロメタン等の有機溶媒中という穏和な条件下でも収率および立体選択性高く不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応が進行する点が特徴的である。反応溶媒としては、各種の有機溶媒が例示されるが、好ましくは、ジクロロメタン、ベンゼン、フルオロベンゼン、トルエンなどが例示される。前記のとおり、反応溶媒中に一級アルコールを添加することにより反応収率や立体選択性がより向上し、好ましい。

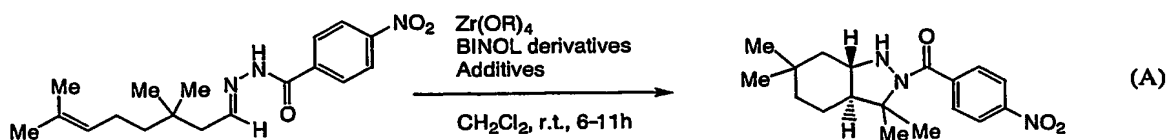
もちろん、この出願の発明の方法により製造された含窒素化合物を、さらに各種の有機合成手法により反応、変換させ、所望の物質を得てもよい。例えば環化体の N-N 結合を切断して光学活性な 1, 3-ジアミンを誘導することもできる。また、この出願の発明の不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応方法を実施した後に、生成物を精製するために、抽出、分離、ろ過、洗浄、乾燥等の一般的な操作を行ってもよい。

以下、実施例を示してこの出願の発明についてさらに詳細に説明する。もちろん、この出願の発明は、以下の実施例に限定されるものではないことはいうまでもない。

実 施 例

<実施例 1>

次の反応式 (A) に従って、表 1 に示す各種の不斉触媒系を用いての不斉分子内〔3 + 2〕付加環化反応を行った。



4-ニトロベンゾイルヒドラゾンは、4-ニトロベンゾイルヒトラジンのジメチルホルムアミド (DMF) 溶液に対し、1 当量のアルデヒド ((S)-Citronellal は市販のものをそのまま、3,3,7-Trimethyl-6-octenal および 7-Methyl-6-octenal については、文献に記載の方法により求めた) を加え、室温下、アルデヒドが消失するまで数時間攪拌した。水を加えて、反応を停止し、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせて水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサン (5 : 1) から再結晶した。原料のアルデヒドが残っている場合には、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、精製した後、再結晶した。

反応収率および立体選択性を表 1 に示した。

表 1

Zr(OR) ₄ / mol%	BINOL / mol%	Additive / mol%	収率 (%)	ee / %
Zr(O ^t Bu) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 10	-	82	71
Zr(O ^t Bu) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 20	-	86	75
Zr(O ^t Bu) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 20	PrOH / 20	90	72
Zr(O ^t Bu) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 20	PrOH / 50	80	90
Zr(O ^t Bu) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 20	PrOH / 100	90	92
Zr(O ^t Bu) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 20	CF ₃ CH ₂ OH / 50	55	89
Zr(O ^t Bu) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 12	PrOH / 50	92	93
Zr(O ^t Bu) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 12	PrOH / 50, H ₂ O / 20	70	78
Zr(O ⁿ Pr) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 12	-	82	92

表 1 より、Zr(O^tBu)₄ と前記式 (II) において Y¹ が Br (臭素) であって Y² が水素原子である 3,3'-Br₂BINOL を混合して得られる触媒系を用いることにより、高い収率と立体選択性でヒドラゾンの不斉分子内 [3+2] 環化付加反応が進行することが確認された。とくに、アルコールを Zr(O^tBu)₄ に対して 5 ~ 10 当量添加した系では、収率および立体選択性が顕著に向上した。

<実施例 2>

実施例 1 において、触媒系を変更し、同様に次の反応式 (B) に従って不斉付加環化反応を行った。その結果を表 2 に示した。

表 2 から明らかなように、前記式 (II) において Y¹ および Y² が共に Br または I である BINOL 誘導体を用いた触媒系では、一級アルコールを添加した場合にとくに高い反応収率と選択性が得られた。

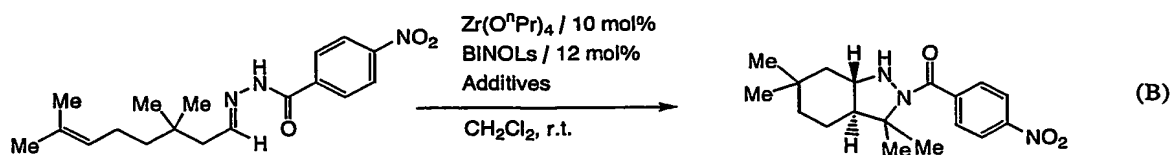
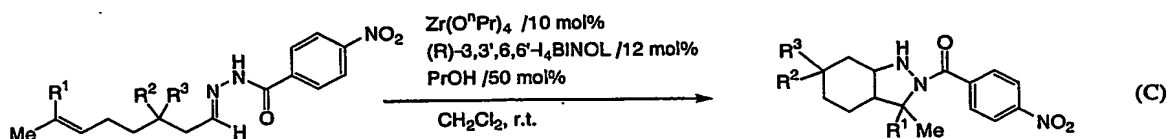


表 2

BINOL / mol%	Additive / mol%	時間	収率 (%)	ee / %
(R)-3,3',6,6'-Br ₄ BINOL	-	6 h	82	71
(R)-3,3',6,6'-I ₄ BINOL	-	6 h	86	75
(R)-3,3',6,6'-Br ₄ BINOL	PrOH / 50	4 h	90	72
(R)-3,3',6,6'-I ₄ BINOL	PrOH / 50	4 h	80	90
(R)-3,3',6,6'-I ₄ BINOL	PrOH / 50	11 h	90	92

<実施例 3>

次式 (C) に従って、各種ヒドラゾン誘導体の不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応を行った。



反応時間、反応収率、および立体選択性を表 3 に示した。

表 3

反応	Hydrazone			Time	収率 (cis/trans)	ee / %
	R ¹	R ²	R ³			
1	Me	Me	Me	4.5 h	99 (<1 / >99)	-99
2	Me	Me	Me	12 h	87 (<1 / >99)	-90
3	Me	Me	H	20 h	70 (17 / 83)	dr cis: 99/1 trans: 98/2
4	Me	Me	H	24 h	77 (84 / 16)	dr cis: 8/92 trans: 73/27
5	Me	H	H	64 h	62 (29 / 71)	13/92
6				12h	91 (<1 / >99)	-97

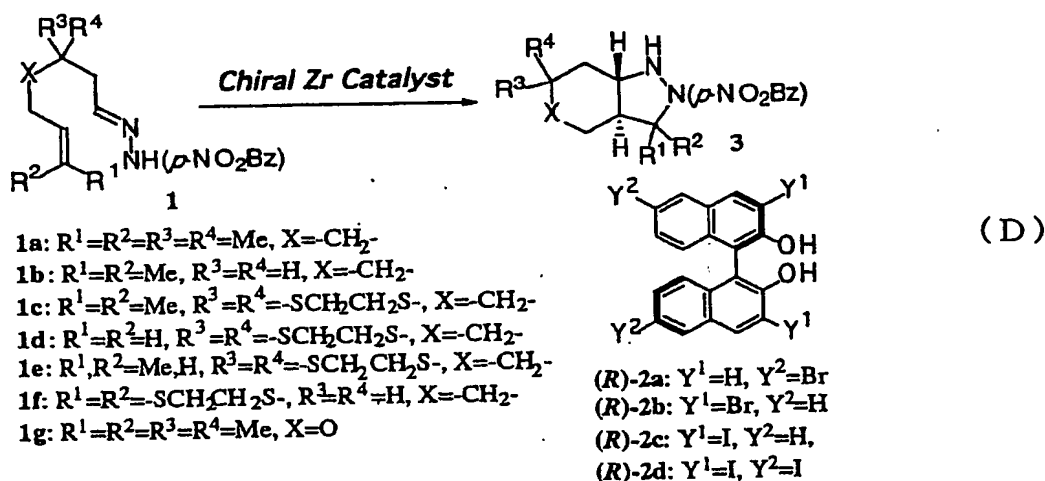
表 3 より、β 位に置換基を有するもので高い反応収率と立体選択性が得られることが確認された。また、β 位に置換基を有さないものでは、

反応性が若干低かったものの、3, 3', 6, 6'-I₄BINOL をピナフトール源として調製した触媒系を用いることによりトランス体のエナンチオ選択性が高くなることが示された。

一方、β位に置換基を1つのみ有するヒドラゾン誘導体では、(R)体のピナフトールからはトランス体が、(S)体のピナフトールからはシス体が優先して得られた。さらに、β位にチオケタール基を有する基質でも、収率および選択性が高くなることが確認された。

<実施例4>

次式(D)の反応に従って、不斉分子内〔3+2〕環化付加反応を行った。



まず、4-ニトロベンゾイルヒドラゾン(1a)($R^1=R^2=R^3=R^4=Me$, $X=-CH_2-$)を、各種のキラルBINOLの触媒系のもとに反応を行った。その結果を表4に示した。

反応は、 CH_2Cl_2 溶媒中において、室温で4~11時間行った。なお、表中のbは10mol%であることを、cは50mol%であることを、dは、ベンゼンが溶媒とされたこと、eは、トルエンが溶媒とされたことを示している。

表 4

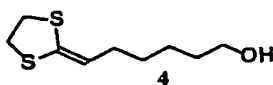
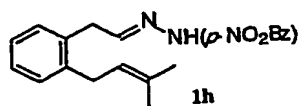
entry	Zr(OR) ₄ ^b	BINOL/mol %	additive	yield/%	ee/%
1	Zr(O ^t Bu) ₄	2a/20	-	35	9
2	Zr(O ^t Bu) ₄	2b/20	-	86	75
3	Zr(O ^t Bu) ₄	2b/12	PrOH ^c	92	93
4	Zr(OPr) ₄	2b/12	-	82, 56 ^d , 86 ^e	92, 93 ^d , 95 ^e
5	Zr(OPr) ₄	2c/12	-	86	92
6	Zr(OPr) ₄	2d/12	PrOH ^c	99	96

また、次に、Zr(OPr)₄ (10 mol%), (R)-2d (12 mol%) および PrOH (50 mol%) の触媒系を用い、室温において各種ヒドラゾン化合物の不斉分子内環化付加反応を行った。その結果を表5に示した。

なお、entry 5 および 6 では、BINOLとして(R)-2Cが用いられている。また、表中の表示bは、触媒が5 mol%であることを、Cは、触媒が20 mol%であることを、dは、未精製であるあることを、eは、収率が、出発原料化合物(4)を基準に算出されたことが、fは、40℃の反応温度であることが、gは、60℃の反応温度であることが示されている。

表 5

entry	hydrazone	solvent, time	yield/% (cis/trans)	ee/% (trans)
1	1a	CH ₂ Cl ₂ , 4.5 h	99 (<1/>99)	96
2 ^b	1a	CH ₂ Cl ₂ , 12 h	87 (<1/>99)	90
3 ^b	1a	benzene, 28 h	70 (<1/>99)	95
4 ^c	1b	benzene-CH ₂ Cl ₂ , 64 h	62 (29/71)	92
5 ^c	1c	CH ₂ Cl ₂ , 12 h	91 (<1/>99)	97
6	1f ^d	benzene, 1 h	57 ^e (<1/>99)	72
7 ^{c,f}	1g	benzene, 21 h	38 (<1/>99)	81
8 ^{c,g}	1h	benzene, 1 h	73 (11/89)	90



反応の対象とされたヒドラゾン化合物に対応して次の同定値で示される不斉環状化合物が得られている。

(3aS,7aS)-3,3,6,6-Tetramethyl-2-(*p*-nitrobenzoyl)indazolidine (3a): $[\alpha]_D^{29} -40.5$ (c 1.01, CHCl₃, 99% ee (after recrystallization)). IR [cm⁻¹] (KBr) 3466, 2905, 2870, 1636, 1601, 1518, 1466, 1397, 1385, 1345, 1310. ¹H NMR (CDCl₃) δ = 0.92-1.02 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.21-1.28 (m 2H), 1.43 (ddd, 1H, J = 12, 12, 4.6 Hz), 1.47 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.75 (dd, 1H, J = 12, 3.4 Hz), 2.84 (ddd, 1H, J = 13, 12, 3.4 Hz), 3.28 (d, 1H, J = 13 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.19 (d, 2H, J = 8.6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 19.6, 20.4, 25.6, 25.9, 31.9, 32.7, 38.8, 41.3, 57.7, 60.9, 65.3, 122.8, 128.8, 143.8, 147.8, 165.5. MS (m/z) 331 (M⁺). Anal. calcd for C₁₈H₂₅N₃O₃: C, 65.23; H, 7.60; N, 12.68, found: C, 65.24; H, 7.79; N, 12.72. HPLC: Daicel Chiralpak AD, hexane/ⁱPrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min: t_R = 20.8 min (3aS,7aS), t_R = 39.4 min (3aR,7aR).

trans-3,3-Dimethyl-2-(*p*-nitrobenzoyl)indazolidine (3b): IR [cm⁻¹] (KBr) 3107, 1630, 1600, 1523, 1455, 1405, 1384, 1344. ¹H NMR (CDCl₃) *trans* isomer: δ = 1.05 (m, 1H), 1.20-1.35 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.62 (br, 1H), 3.79 (br, 0.8H), 7.72 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 8.8 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) *trans* isomer; δ = 19.5, 24.2, 24.4, 25.5, 26.0, 28.7, 60.3, 60.8, 65.4, 122.9, 128.8, 143.9, 147.9, 165.6. MS (m/z) 303 (M⁺). Anal. calcd for C₁₆H₂₁N₃O₃: C, 63.35; H, 6.98; N, 13.85, found: C, 63.41; H, 6.93; N, 13.58. HPLC: Daicel Chiralcel OJ, hexane/ⁱPrOH = 19/1, flow rate = 1.0 mL/min: t_R = 44.5 min (minor), t_R = 54.2 min (major).

trans-6,6-Ethylenedithio-3,3-Dimethyl-2-(*p*-nitrobenzoyl)indazolidine (3c): IR [cm⁻¹] (KBr) 3438, 3206, 1625, 1596, 1524, 1422, 1345. ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.33 (dt, 1H, J = 12, 3.1 Hz), 1.47 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.64-1.86 (m, 2H), 1.97 (td, 1H, J = 13, 3.8 Hz), 2.31 (ddd, 1H, J = 14, 5.1, 3.2 Hz), 2.49 (ddd, 1H, J = 12, 3.1, 1.7 Hz), 3.33 (s, 4H), 3.88 (d, 1H, J = 13 Hz), 7.73 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.20 (d, 2H, J = 8.8 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 19.5, 23.5, 26.0, 38.3, 39.4, 42.3, 44.7, 59.3, 60.2, 65.3, 66.4, 122.9, 128.9, 143.6, 147.9, 165.6. MS (m/z) 393 (M⁺). Anal. calcd for C₁₆H₂₃N₃S₂: C, 54.94; H, 5.89; N, 10.68, found, C, 54.87; H, 6.01; N, 10.66. HPLC: Daicel Chiralpak AD, hexane/ⁱPrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min: t_R = 20.7 min (major), t_R = 44 min (minor).

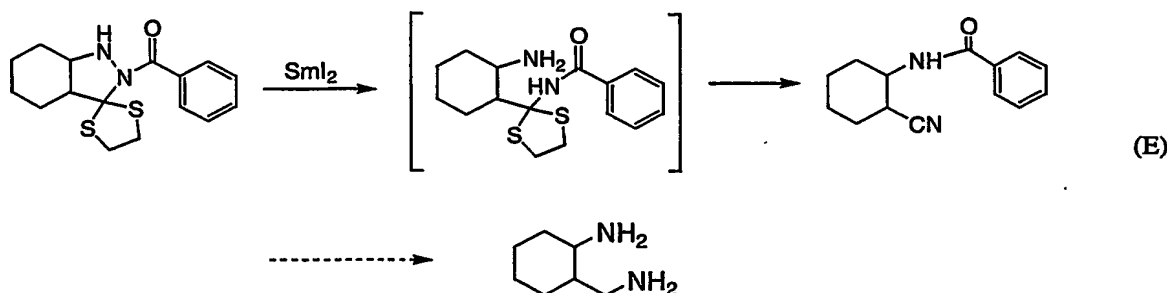
***trans*-3,3-Ethylenedithio-2-(*p*-nitrobenzoyl)indazolidine (3f):** IR [cm⁻¹] (KBr) 3442, 3183, 1627, 1403. ¹H NMR (CD₂Cl₂) δ = 1.10 (ddd, 1H, *J* = 12, 12, 3.8 Hz), 1.25-1.42 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.8-2.1 (m, 5H), 2.54-2.69 (m, 1H), 3.15 (td, 1H, *J* = 11, 4.8 Hz), 3.28 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.98 (br, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 2H); ¹³C NMR (CD₂Cl₂) δ = 24.4, 25.0, 25.1, 28.6, 39.5, 42.5, 61.2, 62.3, 92.0, 127.6, 127.9, 129.6, 137.66, 166.0. MS (*m/z*) 320 (M⁺). Anal. calcd for C₁₆H₂₀N₂OS₂: C, 59.96; H, 6.29; N, 8.74, found, C, 59.94; H, 6.36; N, 8.71. Daicel Chiralcel OD, hexane/ⁱPrOH = 4/1, flow rate = 1.0 mL/min : *t*_R = 19.4 min (minor), *t*_R = 30.3 min (major).

***trans*-3,3,6,6-Tetramethyl-2-(*p*-nitrobenzoyl)-perhydropyrano[3,4-*c*]pyrazole (3g):** IR [cm⁻¹] (KBr) 3197, 1612, 1595, 1522, 1480, 1430, 1384, 1348, 1318. ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.24 (s, 3H), 1.2-1.3 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.56 (ddd, 1H, *J* = 11, 11, 3.9 Hz), 1.71 (s, 3H), 1.94 (dd, 1H, *J* = 12, 3.7 Hz), 3.0 (br, 1H), 3.63 (dd, 1H, *J* = 11, 11 Hz), 3.84 (dd, 1H, *J* = 11, 4.1 Hz), 3.8 (br, 1H), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 8.19 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 19.8, 22.9, 26.3, 31.3, 39.9, 56.4, 58.7, 60.8, 64.6, 72.5, 122.9, 128.2, 143.5, 148.0, 165.6. MS (*m/z*) 333 (M⁺). Daicel Chiralcel OD, hexane/ⁱPrOH = 19/1, flow rate = 1.0 mL/min : *t*_R = 32.6 min (major), *t*_R = 37.4 min (minor).

***trans*-3,3'-Dimethyl-2-(*p*-nitrobenzoyl)-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-benz[*f*]indazole (3h):** IR [cm⁻¹] (KBr) 3195, 1617, 1590, 1523, 1484, 1438, 1383, 1349, 1318, 1290. ¹H NMR (CDCl₃) δ = 1.58 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.87 (ddd, 1H, *J* = 12, 12, 5.4 Hz), 2.58 (dd, 1H, *J* = 15, 11 Hz), 2.9 (m, 1H), 2.91 (dd, 1H, *J* = 16, 5.6 Hz), 3.12 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H, *J* = 15, 5.4 Hz), 4.04 (dbr, 1H, *J* = 12 Hz), 7.1-7.2 (m, 4H), 7.76 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 8.20 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ = 19.7, 26.3, 28.6, 33.1, 56.3, 57.8, 65.4, 122.9, 126.4, 126.6, 128.8, 129.6, 129.7, 133.0, 134.8, 143.7, 147.9, 165.4. MS (*m/z*) 351 (M⁺). Anal. calcd for C₂₀H₂₁N₃O₃: C, 68.36; H, 6.02; N, 11.96, found: C, 68.55; H, 6.05; N, 12.00. HPLC (*trans* isomer): Daicel Chiralpak AD, hexane/ⁱPrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min : *t*_R = 35.9 min (major), *t*_R = 41.8 min (minor).

＜参考例＞ 生成物の誘導

以上のとおりの〔3 + 2〕付加環化反応において得られる環化体は、そのもの自体も興味深い化合物であるが、次式（E）のように、N－N結合を切断することにより、光学活性な1，3－ジアミンに変換することが可能であると考えられる。



これらの1，3－ジアミンはキラルリガンドとして用いることができる可能性があるだけでなく、抗癌剤シスプラチンの類縁体合成にも応用できると考えられる。

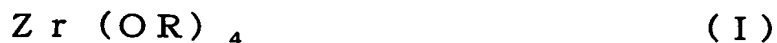
発明者らの研究によれば、例えば次の環化体aにヨウ化サマリウム（ SMI_2 ）を作用させたところ、後処理においてニトリル体が生成することがわかった。このニトリル体は、ニトリル基の還元およびベンゾイル基の脱保護によりアミノメチルシクロヘキシルアミンへと誘導することができるだけでなく、 β －アミノ酸へも誘導可能であると考えられる。したがって、非常に有用な化合物であるといえる。

産業上の利用可能性

以上詳しく説明したとおり、この出願の発明により、通常の穏和な条件下において、高い立体選択性と収率でヒドラゾンの分子内〔3 + 2〕環化付加反応を行う方法が提供される。このような不斉分子内〔3 + 2〕環化付加反応は、天然物等に多く見られる含窒素化合物を立体選択的に合成する簡便な方法として有用性が高い。

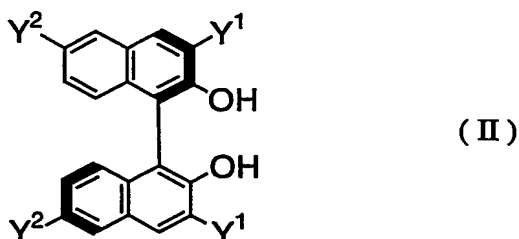
請求の範囲

1. 次式 (I)



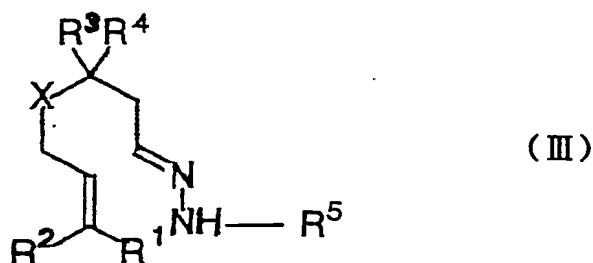
(ただし、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基である)

で表されるジルコニウムアルコキシドと、次式 (II)



(ただし、Y¹およびY²は、各々、同一または別異に、水素原子またはハロゲン原子を示し、Y¹およびY²の少なくとも一方はハロゲン原子を示す。)

で表されるピナフトール誘導体を混合して得られる不斉触媒系の存在下で、次式 (III)



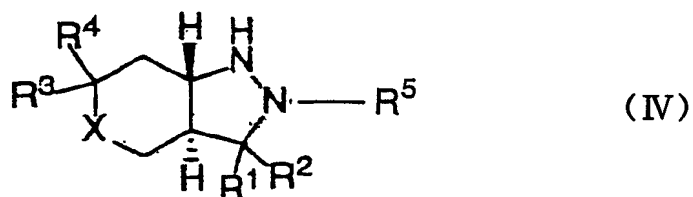
(ただし、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、各々、同一または別異に、水素原子または置換基もしくは異種原子を有していてもよい炭化水素基を示し、R¹およびR²、R³およびR⁴は、置換基を有していてもよい炭化水素鎖あるいは異種原子を有する炭化水素鎖により結合して環を形成していてもよく、Xは、置換基または異種原子を有していてもよい炭化水素鎖あるいは異種原子を示す。)

で表されるヒドラゾン誘導体を反応させることを特徴とするヒドラゾンの不斉分子内[3+2]環化付加反応方法。

2. 一級アルコールの共存下で行う請求項1の不斉分子内〔3+2〕環化付加反応方法。

3. 一級アルコールは、*n*-プロパノールのである請求項2の不斉分子内〔3+2〕環化付加反応方法。

4. 次式 (IV)



で表される不斉環状化合物を合成する請求項1ないし3のいずれかの不斉分子内〔3+2〕環化付加反応方法。

5. 触媒系において使用されるジルコニウムアルコキシドは $Zr(O^tBu)_4$ または $Zr(OPr)_4$ である請求項1ないし4のいずれかの不斉分子内〔3+2〕環化付加反応方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/02862

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D231/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07D231/56

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	KOBAYASHI, Shu et al., "Asymmetric Intramolecular [3+2] Cycloaddition Reactions of Acylhydrazones/Olefins Using a Chiral Zirconium Catalyst", Journal of the American Chemical Society (2002), 124(46), pages 13678 to 13679	1-5
A	FOUCHET, B. et al., "(3 ⁺ +2) Intramolecular cationic cycloadditions and 1,3-dipolar cycloadditions of phenylhydrazones", Tetrahedron Letters (1981), 22(14), pp. 1333-6	1-5
A	KOBAYASHI, Shu et al., "Chiral Catalyst Optimization Using Both Solid-Phase and Liquid-Phase Methods in Asymmetric Aza Diels-Alder Reactions", Organic Letters (2000), 2(9), pages 1225 to 1227	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
10 April, 2003 (10.04.03)

Date of mailing of the international search report
30 April, 2003 (30.04.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02862

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SAKANE, Soichi et al., "Asymmetric cyclization of unsaturated aldehydes catalyzed by a chiral", Tetrahedron (1986), 42(8), pp. 2203-9	1-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D231/56

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D231/56

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	KOBAYASHI, Shu et.al, "Asymmetric Intramolecular [3 + 2] Cycloaddition Reactions of Acylhydrazones/Olefins Using a Chiral Zirconium Catalyst", Journal of the American Chemical Society (2002), 124(46), pp13678-13679	1-5
A	FOUCHET, B. et.al, "(3 ⁺ +2) Intramolecular cationic cycloadditions and 1,3-dipolar cycloadditions of phenylhydrazones", Tetrahedron Letters (1981), 22(14), pp1333-6	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.04.03

国際調査報告の発送日

30.04.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

4C

8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	KOBAYASHI, Shu, et. al, "Chiral Catalyst Optimization Using Both Solid-Phase and Liquid-Phase Methods in Asymmetric Aza Diels-Alder Reactions", Organic Letters (2000), 2(9), pp1225-1227	1-5
A	SAKANE, Soichi, et.al, "Asymmetric cyclization of unsaturated aldehydes catalyzed by a chiral", Tetrahedron (1986), 42(8), pp2203-9	1-5

BEST AVAILABLE COPY